

Abord choroïdien : un nouvel espace thérapeutique

RÉSUMÉ : L'abord choroïdien pourrait devenir rapidement un nouvel espace thérapeutique utilisé en pratique clinique. Les injections suprachoroïdiennes présentent l'avantage de cibler le segment postérieur de l'œil, tout en minimisant l'exposition de la chambre antérieure et du cristallin, et permettraient une durée d'action prolongée pour les suspensions de petites molécules injectées. Plusieurs essais cliniques sont en cours pour évaluer l'administration par voie suprachoroïdienne d'agents thérapeutiques, tels que les corticostéroïdes dans l'œdème maculaire ou la thérapie génique pour la DMLA néovasculaire. La technique d'injection suprachoroïdienne est simplifiée grâce au développement de micro-injecteurs avec micro-aiguille et peut se réaliser en ambulatoire.

→ A. COUTURIER

Hôpital Lariboisière, PARIS.

L'abord choroïdien pourrait devenir rapidement un nouvel espace thérapeutique utilisé en pratique clinique. En effet, les injections suprachoroïdiennes sont à l'étude dans plusieurs indications et présentent trois avantages potentiels par rapport aux injections intravitréennes standards : premièrement, lorsque la molécule est administrée dans l'espace suprachoroïdien, elle s'écoule postérieurement et circonférentiellement, ce qui permet un ciblage préférentiel du segment postérieur de l'œil, comme démontré chez l'animal. Deuxièmement, ce modèle de distribution oculaire facilite la compartimentation, minimisant l'exposition de la chambre antérieure et du cristallin, avec de potentiels avantages pour la tolérance des molécules injectées. Enfin, une durée d'action et une pharmacocinétique favorables ont été observées pour les suspensions de petites molécules, avec un potentiel de réduction du fardeau du traitement.

Des particules marquées par fluorescence et injectées près du limbe dans l'espace suprachoroïdien ont montré

qu'elles s'écoulaient circonférentiellement autour de l'œil, ce qui entraîne une large zone d'exposition. La plupart des petites molécules ont une demi-vie de quelques heures dans l'espace suprachoroïdien, mais des molécules lipophiles telles que l'acétonide de triamcinolone (TA) forment des précipités qui se dissolvent lentement, permettant une délivrance prolongée.

Plusieurs essais cliniques sont en cours pour évaluer l'administration par voie suprachoroïdienne d'agents thérapeutiques, tels que les corticostéroïdes dans l'œdème maculaire [1] ou la thérapie génique pour la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) néovasculaire [2].

Injection suprachoroïdienne de corticoïdes

Une formulation expérimentale de 4 mg d'acétonide de triamcinolone, CLS-TA (Clearside Biomedical, Alpharetta, GA), administrée par voie suprachoroïdienne, a fait l'objet d'essais cliniques pour le traitement de l'œdème maculaire lié aux uvéites non infectieuses [1, 3], de l'œdème maculaire diabétique et de

l'œdème maculaire lié aux occlusions veineuses rétinienne.

Le pilier du traitement de l'uvéite non infectieuse est la corticothérapie, souvent en association avec d'autres agents immunomodulateurs. La corticothérapie systémique à long terme est associée à des événements indésirables systémiques tels que les ulcérations gastro-intestinales, l'ostéoporose, la nécrose aseptique de la hanche, la prise de poids, la faiblesse musculaire, l'hyperglycémie et l'hypertension systémique. Mais les corticostéroïdes administrés localement dans l'œil peuvent également être associés à des effets indésirables tels qu'une élévation de la pression intraoculaire (PIO), un glaucome et une cataracte.

Une revue récente des données de la littérature des sujets atteints d'uvéite non infectieuse a estimé que 22 à 60 % des patients qui ont reçu de la triamcinolone par voie intravitréenne présentent une augmentation de la PIO [4]. Dans les yeux traités avec un implant de dexaméthasone pour un œdème maculaire diabétique, les taux d'effets indésirables étaient de 42 % pour l'utilisation de médicaments abaissant la PIO et de 68 % pour la progression de la cataracte à 3 ans

(dans les yeux phaqes) [5]. Compte tenu du risque de glaucome et de cataracte associé à ces voies locales, il est apparu intéressant de développer une approche qui limite l'exposition des structures du segment antérieur, y compris le cristallin, tout en fournissant de grandes quantités de médicament au segment postérieur.

Dans un petit essai clinique ouvert de phase I/II, Goldstein *et al.* ont observé qu'une seule injection suprachoroïdienne de TA chez des sujets avec une uvéite intermédiaire ou postérieure ou une panuvéite était bien tolérée et sûre, sans augmentation significative de la PIO [6]. Ces données ont fourni une justification pour d'autres études portant sur la formulation d'une suspension stérilisée de TA, le CLS-TA, administrée par injection suprachoroïdienne pour le traitement de l'œdème maculaire lié aux uvéites non infectieuses. Ainsi, l'étude DOGWOOD de phase II, randomisée, a montré l'innocuité et l'efficacité du CLS-TA administré par voie suprachoroïdienne [3]. Dans cette étude, la PIO moyenne chez tous les sujets est restée stable.

Une étude randomisée, contrôlée, de phase III, multicentrique et masquée (NCT02595398) d'une injection suprachoroïdienne de CLS-TA (2 doses à 12 semaines d'intervalle) a ensuite confirmé l'innocuité et l'efficacité du CLS-TA suprachoroïdien chez les sujets atteints d'œdème maculaire lié à une uvéite non infectieuse [1]. Dans le bras CLS-TA, 47 % des patients ont obtenu un gain d'acuité visuelle de 15 lettres ETDRS ou plus comparés à 16 % dans le groupe contrôle ($p < 0,001$). Les réductions moyennes d'épaisseur rétinienne centrale par rapport aux valeurs initiales étaient de -153 versus -18 μm ($p < 0,001$). Aucun événement indésirable grave lié au traitement n'a été signalé. Une élévation de la PIO a été retrouvée dans 11,5 % des yeux injectés avec le CLS-TA versus 15,6 % dans le groupe témoin. Les taux de survenue de cataracte étaient comparables (7,3 et 6,3 %, respectivement). Ainsi, les

patients du groupe d'étude CLS-TA ont connu une amélioration cliniquement significative de leur vision par rapport au groupe témoin, démontrant l'efficacité de l'injection suprachoroïdienne de CLS-TA pour le traitement de l'œdème maculaire.

Injection suprachoroïdienne pour la thérapie génique

L'œil est un espace privilégié pour la thérapie génique car seules de petites quantités de vecteur sont nécessaires et l'exposition au reste du corps est limitée. Deux grandes applications pour le transfert de gènes oculaires sont la délivrance de gènes sains pour compenser les gènes mutants qui causent une dégénérescence rétinienne et le transfert de gènes qui fournissent une expression prolongée de protéines.

L'autorisation de mise sur le marché récente de l'injection sous-rétinienne d'un vecteur AAV2 portant le gène *RPE65* représente une validation importante du potentiel actuel et futur de la thérapie génique oculaire. L'administration sous-rétinienne du gène *RPE65* a été bien tolérée chez la plupart des patients [7], et la sécurité et la tolérance de l'injection sous-rétinienne de vecteurs viraux ont été bien documentées dans d'autres essais, en particulier pour l'expression prolongée de protéines antiangiogéniques. Cependant, malgré le bénéfice global pour la population de l'étude, il y avait de graves complications liées à la procédure chez certains patients de l'étude, comprenant des endophtalmies, des trous maculaires...

Les vecteurs AAV sont apparus comme les plus largement utilisés pour le transfert de gènes oculaires et deux voies d'administration ont été initialement étudiées : l'injection intravitréenne et l'injection sous-rétinienne.

L'injection intravitréenne a l'avantage de la simplicité de la procédure, qui peut se faire en ambulatoire, et elle permet d'exposer toutes les cellules tapissant la

cavité vitréenne au vecteur, mais l'expression dans la rétine est limitée à une petite population de cellules ganglionnaires entourant la fovéa et l'épithélium transitionnel de la pars plana. Cela empêche l'administration intravitréenne du gène de remplacement dans les photorécepteurs et son utilisation pour l'expression à long terme de protéines thérapeutiques.

L'injection sous-rétinienne de vecteurs AAV permet une forte expression du transgène dans l'épithélium pigmentaire rétinien (RPE) et les photorécepteurs dans le décollement de la rétine créé par l'injection. Cela permet de remplacer les gènes mutants dans les photorécepteurs ou le RPE dans la zone du décollement, ou de fortement exprimer des protéines thérapeutiques solubles qui peuvent accéder à l'ensemble rétinien.

Les inconvénients de l'injection sous-rétinienne de vecteur sont :

- la nécessité de réaliser la procédure au bloc opératoire et d'effectuer une vitrectomie, qui induit une cataracte chez la majorité des patients et se complique d'un décollement de la rétine dans un faible pourcentage de cas ;
- la délivrance de gènes est limitée à une zone relativement petite de la rétine et du RPE qui borde la bulle, nécessitant la priorisation de la région la plus importante à cibler pour le remplacement de gènes ;
- puisque la fovéa a le potentiel visuel le plus élevé, elle est soulevée en priorité pour le remplacement du gène, mais la séparation de photorécepteurs déjà lésés du RPE par décollement de la rétine lors de l'injection sous-rétinienne du vecteur peut provoquer des dommages permanents qui réduisent la vision.

Compte tenu des limitations des voies d'administration actuellement utilisées, des tentatives pour les améliorer ou identifier des approches alternatives ont été faites. Ainsi, Peden *et al.* ont testé une procédure d'injection suprachoroïdienne chez le lapin pour injecter de l'AAV5-smCVA-hGFP et ont obtenu

POINTS FORTS

- La voie suprachoroïdienne est une voie d'administration prometteuse et plusieurs essais cliniques sont en cours pour évaluer l'administration d'agents thérapeutiques par cette voie.
- Une étude randomisée de phase III a confirmé l'innocuité et l'efficacité d'une injection suprachoroïdienne d'acétonide de triamcinolone chez les sujets atteints d'œdème maculaire lié à une uvéite non infectieuse.
- Un essai clinique est en cours pour évaluer l'expression d'un fragment d'anticorps qui se lie au VEGF après injection suprachoroïdienne de RGX-314 chez des patients atteints de DMLA néovasculaire.
- La procédure d'injection suprachoroïdienne est simplifiée grâce au développement de micro-injecteurs, elle peut être réalisée en ambulatoire sous anesthésie topique.

l'expression de la GFP dans la choroïde, le RPE et la rétine [8]. D'autres études ont ensuite montré que les vecteurs AAV8 peuvent être injectés dans l'espace suprachoroïdien sans intervention chirurgicale et permettre l'expression d'un transgène dans le RPE et les photorécepteurs [9].

Cette voie d'administration suprachoroïdienne a pour avantage de pouvoir être pratiquée en ambulatoire comme les injections intravitréennes, évitant ainsi les risques d'une intervention chirurgicale plus invasive. Elle élimine également les risques de séparation des photorécepteurs du RPE dans la fovéa. De plus, la propagation est beaucoup plus grande dans l'espace suprachoroïdien comparée à celle dans l'espace sous-rétinien, permettant une expression sur une plus grande surface de RPE/choroïde et de rétine.

L'administration de gènes ou de protéines thérapeutiques a le potentiel de révolutionner la prise en charge de patients atteints de dégénérescences rétinienne héréditaires mais aussi de millions de patients atteints de pathologies vasculaires rétinienne ou choroïdiennes. Le transfert de gènes codant pour une protéine neutralisant le VEGF

constitue une stratégie prometteuse pour obtenir une inhibition fiable et à long terme de la surexpression chronique du VEGF. Des études précliniques ont montré une expression fiable et élevée d'un fragment d'anticorps qui se lie au VEGF après injection sous-rétinienne de RGX-314, qui a permis une efficacité dans les modèles de DMLA néovasculaires [10] ainsi que dans un essai clinique (ClinicalTrials.gov, NCT03066258). Bien que la choroïde soit très vascularisée, il n'y avait aucun signe d'hémorragie dans la choroïde ou la rétine.

Des études complémentaires sont indispensables pour étudier l'innocuité du transfert de gènes suprachoroïdiens. En particulier, bien qu'aucun signe d'inflammation n'ait été observé, des études sont nécessaires pour évaluer l'activation de l'immunité adaptative. La présence d'anticorps anti-AAV préexistants ne compromet pas l'efficacité de l'injection sous-rétinienne d'AAV vecteurs, mais une expression transgénique réduite après injection intravitréenne de vecteurs AAV a été rapportée. Des études devront déterminer si la présence d'anticorps anti-AAV8 préexistants doit exclure le mode d'administration par injection suprachoroïdienne.

En résumé, le transfert de gène suprachoroïdien médié par AAV8 permet une expression transgénique généralisée dans tout le RPE et les photorécepteurs chez les rats, les primates non humains et les porcs, et pourrait conduire à une procédure ambulatoire non invasive pour le traitement des maladies de la rétine. Il évite la vitrectomie et la séparation des photorécepteurs du RPE, ce qui est un avantage majeur par rapport aux injections de vecteurs sous-rétiniennes.

Principes de la technique d'injection suprachoroïdienne

L'espace suprachoroïdien est un espace potentiel le long de la surface interne de la sclère, qui peut être élargi par l'injection de liquide (*fig. 1*). Le développement de micro-aiguilles d'une longueur qui se rapproche de l'épaisseur de la sclère a facilité les injections suprachoroïdiennes, mais elles peuvent également être effectuées en utilisant des aiguilles standards. L'injection suprachoroïdienne avec une micro-aiguille, comme avec le micro-injecteur SCS (Clearside Biomedical, Alpharetta, GA), est une nouvelle approche actuellement en cours d'investigation clinique. La procédure d'injection suprachoroïdienne avec le micro-injecteur SCS diffère d'une procédure d'injection intravitréenne.

L'aiguille doit être insérée perpendiculairement à la surface oculaire car la longueur de l'aiguille est de l'ordre de l'épaisseur de la sclère. L'embout de l'aiguille est conçu pour comprimer la surface oculaire afin de réduire l'épaisseur de la conjonctive et former une échancrure. Lorsque la pointe de l'aiguille pénètre à travers la sclère, le produit à injecter s'écoule et élargit l'espace suprachoroïdien, entraînant une sensation tactile de perte de résistance. Parce que l'espace suprachoroïdien, qui est un espace potentiel, s'ouvre au fur et à mesure de l'injection, une injection lente est essentielle une fois que la perte de résistance est ressentie.

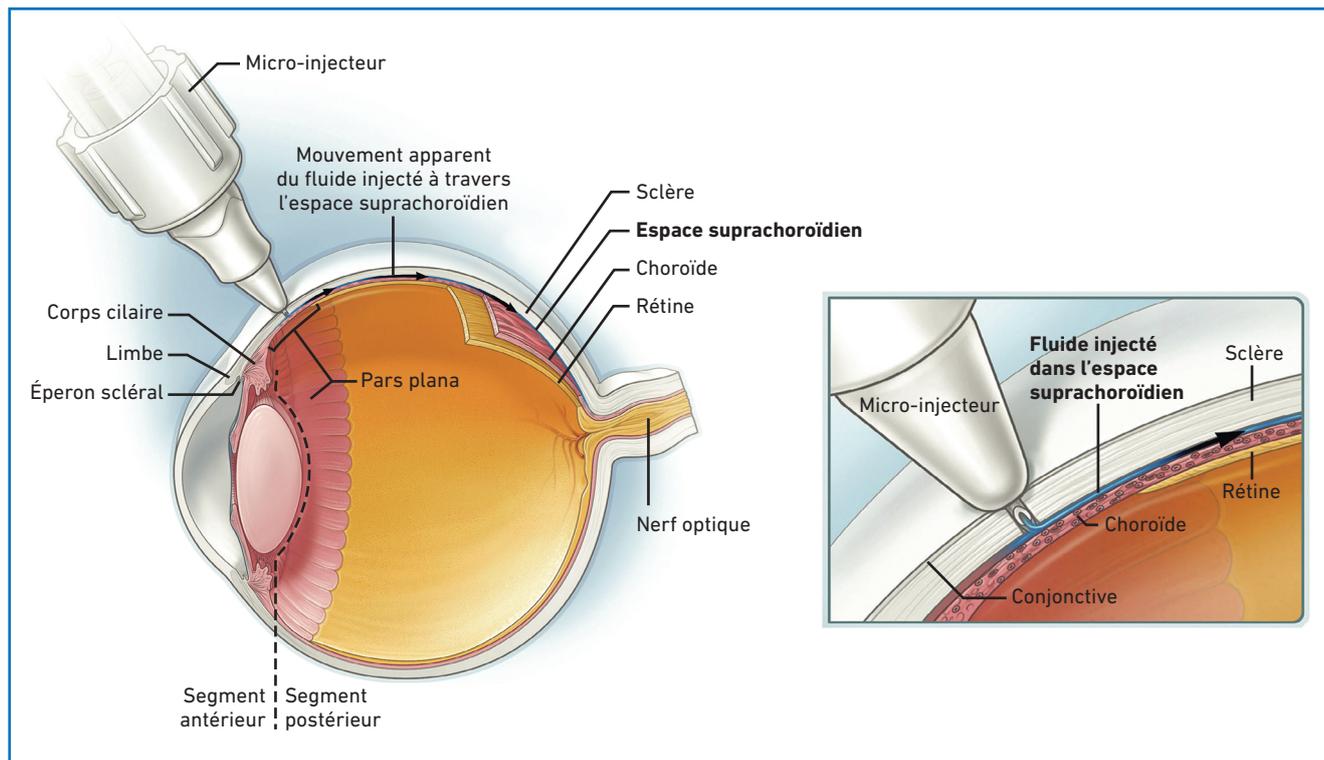


Fig. 1 : Injection dans l'espace suprachoroïdien à l'aide d'un micro-injecteur. L'espace suprachoroïdien, localisé entre la choroïde et la sclère, s'élargit (**zone bleue**) lors de l'injection de fluide (d'après [11]).

Il est recommandé au médecin d'essayer d'abord l'injection avec l'aiguille la plus courte. Les deux longueurs d'aiguille de 900 et 1 100 μm sont proposées pour s'adapter aux variations de l'anatomie du patient. Si une résistance persistante est ressentie, l'aiguille la plus longue peut être utilisée pour terminer l'injection, après s'être assuré de la technique d'injection appropriée.

BIBLIOGRAPHIE

1. YEH S, KHURANA RN, SHAH M *et al.* Efficacy and safety of suprachoroidal CLS-TA for macular edema secondary to noninfectious uveitis phase 3 randomized trial. *Ophthalmology*, 2020;127:948-955.
2. HUSSAIN RM, SHAUKAT BA, CIULLA LM *et al.* Vascular endothelial growth factor antagonists: promising players in the treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Drug Des Devel Ther*, 2021;15:2653-2665.
3. YEH S, KURUP SK, WANG RC *et al.* Suprachoroidal injection of triamc-
4. KARIM R, SYKAKIS E, LIGHTMAN S *et al.* Interventions for the treatment of uveitic macular edema: a systematic review and meta-analysis. *Clin Ophthalmol*, 2013;7:1109-1144.
5. BOYER DS, YOON YH, BELFORT R JR *et al.*; Ozurdex MEAD Study Group. Three-year, randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology*, 2014;121:1904-1914.
6. GOLDSTEIN DA, DO D, NORONHA G *et al.* Suprachoroidal corticosteroid administration: a novel route for local treatment of noninfectious uveitis. *Transl Vis Sci Technol*, 2016;5:14.
7. MAGUIRE AM, SIMONELLI F, PIERCE EA *et al.* Safety and efficacy of gene transfer for Leber's congenital amaurosis. *N Engl J Med*, 2008;358:2240-2248.
8. PEDEN MC, MIN J, MEYERS C *et al.* Ab-externo AAV-mediated gene delivery to the suprachoroidal space using nolone acetone, CLS-TA, for macular edema due to noninfectious uveitis. A Randomized, Phase 2 Study (DOGWOOD). *Retina*, 2019;39:1880-1888.
9. DING K, SHEN J, HAFIZ Z *et al.* AAV8-vectored suprachoroidal gene transfer produces widespread ocular transgene expression. *J Clin Invest*, 2019;129:4901-4911.
10. LIU Y, FORTMANN SD, SHEN J *et al.* AAV8-antiVEGFfab ocular gene transfer for neovascular age-related macular degeneration. *Mol Ther*, 2018;26:542-549.
11. HABOT-WILNER Z, NORONHA G, WYKOFF CC. Suprachoroidally injected pharmacological agents for the treatment of chorio-retinal diseases: a targeted approach. *Acta Ophthalmol*, 2019;97:460-472.



A. COUTURIER
Hôpital Lariboisière, PARIS.

L'auteure a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.